

⑤ Int. Cl<sup>2</sup>.

C 07 C 93/06  
 C 07 D 295/08//  
 A 61 K 31/13  
 A 61 K 31/14  
 A 61 K 31/445  
 A 61 K 31/535

⑥ 日本分類

16 C 412  
 16 E 431.1  
 16 E 451.1  
 30 G 126.1  
 30 G 126.12  
 30 G 133.311  
 30 G 133.6  
 30 H 123.5  
 30 H 321.3  
 30 H 11  
 30 H 348

⑦ 日本国特許庁

# 特 許 公 報

庁内整理番号 7248-43

⑧ 特許出願公告

昭51-36256

⑨ 公告 昭和51年(1976)10月7日

発明の数 2

(全 11 頁)

1

⑩ フロログルシノール誘導体の調製方法

⑪ 特 願 昭 4 5 - 3 6 7 3 3

⑫ 出 願 昭 4 5 ( 1 9 7 0 ) 4 月 3 0 日

優先権主張 ⑬ 1 9 6 9 年 4 月 2 9 日 ⑭ イギリス 5  
 ⑮ 国 ⑯ 2 1 8 8 9

⑰ 発 明 者 ルイ・ラフオン

フランス国パリ 1 6 区ルー・ドウ・  
 ラルボニ 5

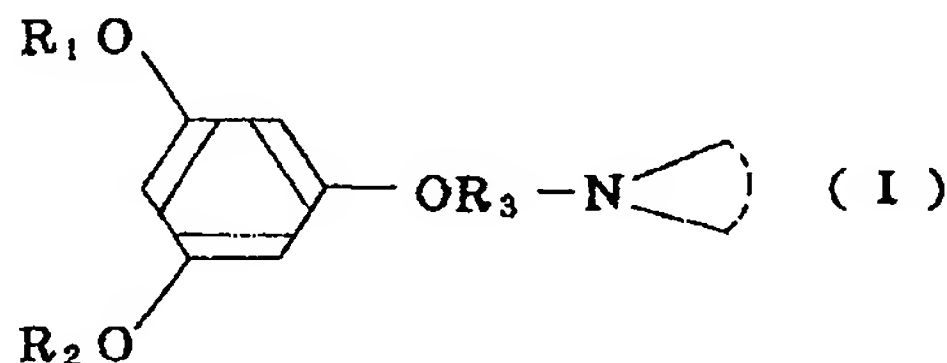
⑱ 出 願 人 ソシエテ・アノニム・デイト・オ  
 ルシモンド

フランス国パリ 9 区ルー・ドウ・  
 フォール・モンマルトル 1 7

⑲ 代 理 人 弁理士 青木朗 外 2 名

## 発明の詳細な説明

本発明はフロログルシノールのアミン誘導体  
 (式(I)で表わされる)の塩酸塩およびヨウ化  
 アルキル第四アンモニウム塩)の調製方法に關す  
 る。



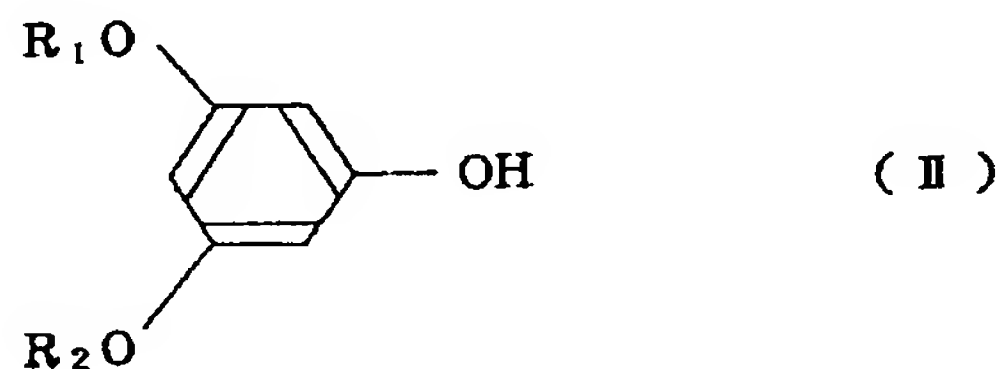
式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は炭素数3以下の同一または異なる低級アルキル基、特にメチル基またはエチル基；R<sub>3</sub>は直鎖または分岐アルキレン基を表  
 わし；-N<は脂肪族またはN-複素環式アミ  
 ノ基であつて、所望ならば第2の異原子を含んで  
 もよく、かかる基としては、例えばピペリジノ、  
 ピロリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、およびチ  
 オモルホリノ、ならびにそれらの塩が挙げられ  
 る。

2

式(I)で表わされる化合物の塩酸塩およびヨ  
 ウ化アルキル第四アンモニウム塩は鎮痙剤、催胆  
 剤、精神安定剤、および血管拡張剤として重要で  
 あることが発見された。

ベルギー特許第640617号明細書には、本  
 願発明の目的化合物と構造が類似せる化合物が開  
 示され、これらの化合物はイミプラミン状抗うつ  
 活性を示すと記載されている。本願発明の目的化  
 合物は、イミプラミン状抗うつ活性をもたず、上  
 述の如く鎮痙、胆汁分泌促進、血管拡張および精  
 神安定の各活性をもつものであつて、上記ベルギ  
 ー特許に開示される化合物とは異質な活性を示す。  
 なお、後記実施例にみられるとおり上記ベルギ  
 ー特許に具体的に開示される化合物は本願発明の目  
 的化合物の如き活性を事実上示さないことが判明  
 した。

式(I)で表わされる化合物の塩酸塩は3およ  
 び5位に配置された次の一般式(II)で表わされ  
 るフェノールを



(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前に定義したとおりである。)  
 次の一般式(III)で表わされる塩素化アルキルア  
 ミン



(式中のR<sub>3</sub>およびN<は前に定義したとおり  
 である。2の塩酸塩とアルコール、特にエタノー  
 ル中で予め同じアルコールに溶解せしめたナトリ  
 ウムの存在下に縮合させることによつて調製され

3

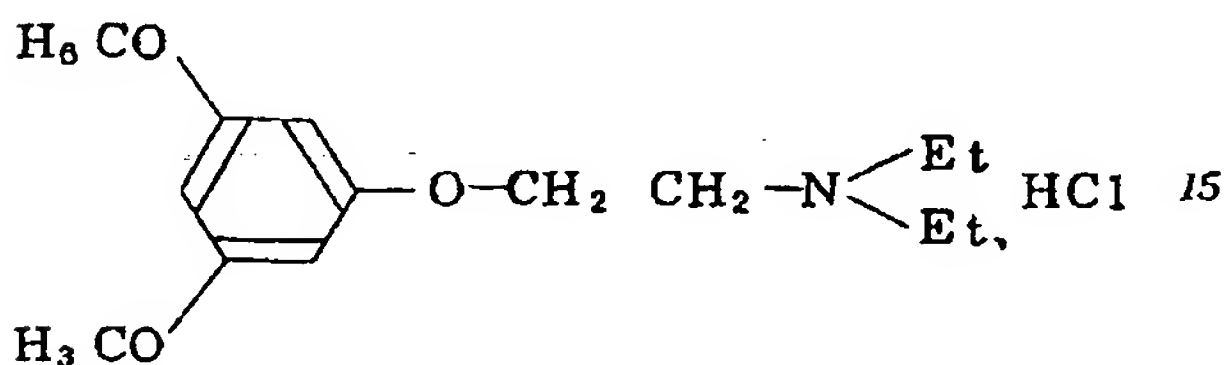
る。

また、式 (I) で表わされる化合物のヨウ化アルキル第四アンモニウム塩は、上記のようにして得た式 (I) で表わされる化合物の塩酸塩を遊離塩基に変え、この遊離塩基にヨウ化アルキル、好ましくはヨウ化メチルを作用させて得られる。

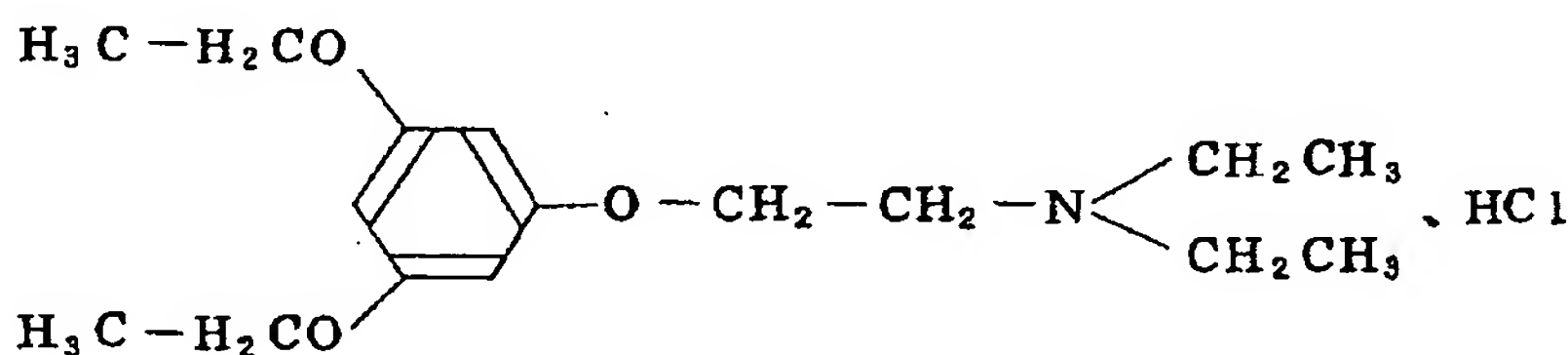
以下実施例について種々の本発明に係る化合物を説明する。

## 実施例 1

1-(3',5'-ジメトキシフェノキシ)-2-(N,N-ジエチルアミノ)-エタン塩酸塩



ナトリウム 4.6 g (0.2 g 原子) をエタノール 125 cc と反応させ、ナトリウム単体が消失した時、3,5-ジメトキシフェノール 15.4 g (0.1 モル) の無水エタノール 50 cc 溶液を添加し、続いて 1-クロル-2-ジエチルアミノエタン塩酸塩 17.2 g (0.1 モル) のエタノール 25 cc 懸濁液を加えた。混合物を 6 時間還流し、次いで沈殿した塩化ナトリウムを放置して分離し、アルコール溶液を濃縮した。それをエーテル 50 \*



各成分の量を 2 倍にして実施例 1 の方法を踏襲した。すなわち、ナトリウム 9.2 g (0.4 g 原子) のエタノール 250 cc 溶液、3,5-ジエトキシフェノール 36.4 g (0.2 モル) のエタノール 100 cc 溶液、および 1-クロル-2-ジエチルアミノエタン塩酸塩 34.4 g (0.2 モル) のエタノール 50 cc 溶液を用いた。イソプロパノール 100 cc から再結晶した。

融点 122℃ の白色結晶 38.4 g (収率 60.3%) を得た。これは水に可溶、エタノールに微溶、

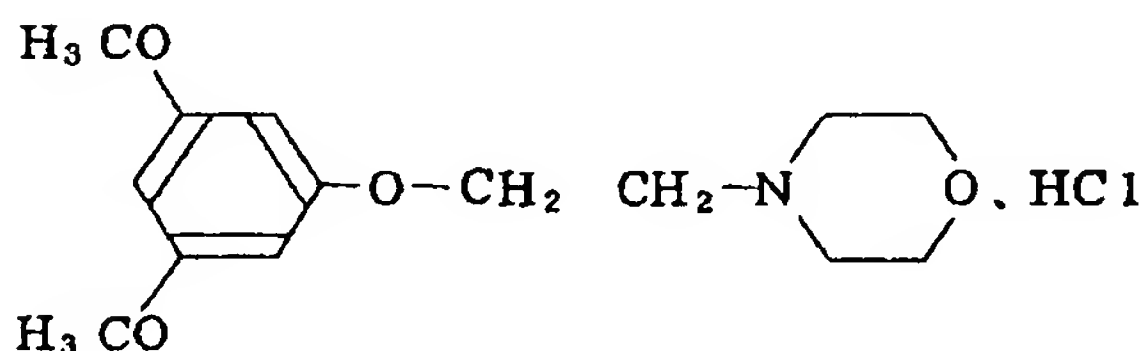
4

\* cc に溶解し、さらにエーテル塩酸を減圧下に徐々に添加した。混合物を氷中で冷却後濾過し、減圧下に苛性カリで乾燥した。精製のため、生成物は植物性カーボン黒を用いて沸騰イソプロパノール 200 cc から再結晶した。

融点約 127℃ の白色結晶 16.4 g (収率 56.7%) が得られた。これは水に可溶、エタノールに微かに溶けた。

## 実施例 2

1-(3',5'-ジメトキシフェノキシ)-2-モルホリノエタン塩酸塩



実施例 1 の 1-クロル-2-ジエチルアミノエタン塩酸塩を 1-クロル-2-モルホリノエタン塩酸塩 18.6 g (0.1 モル) で置換して実施例 1 の方法を踏襲した。融点 160℃ の白色結晶状粉体 20.6 g (収率 68%) を得た。水に可溶、エタノールに微溶であつた。

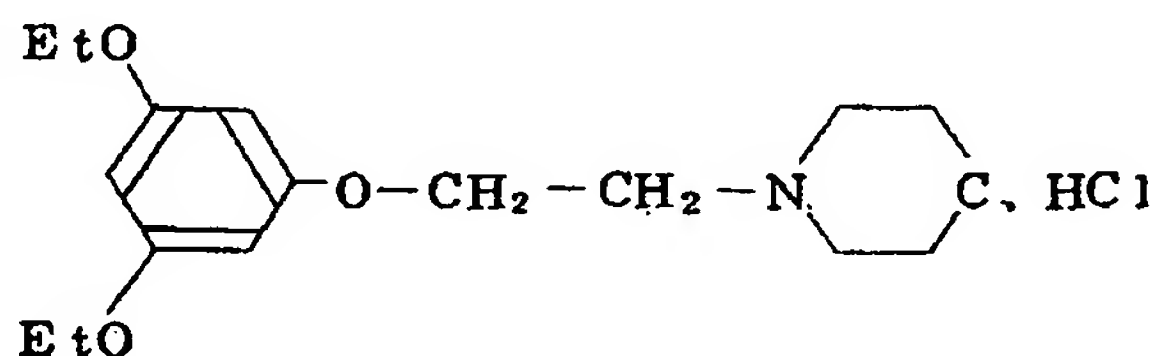
## 実施例 3

1-(3',5'-ジエトキシフェノキシ)-2-(N,N-ジエチルアミノ)-エタン塩酸塩

炭化水素に不溶であつた。

## 実施例 4

1-(3',5'-ジエトキシフェノキシ)-2-モルホリノエタン塩酸塩



5

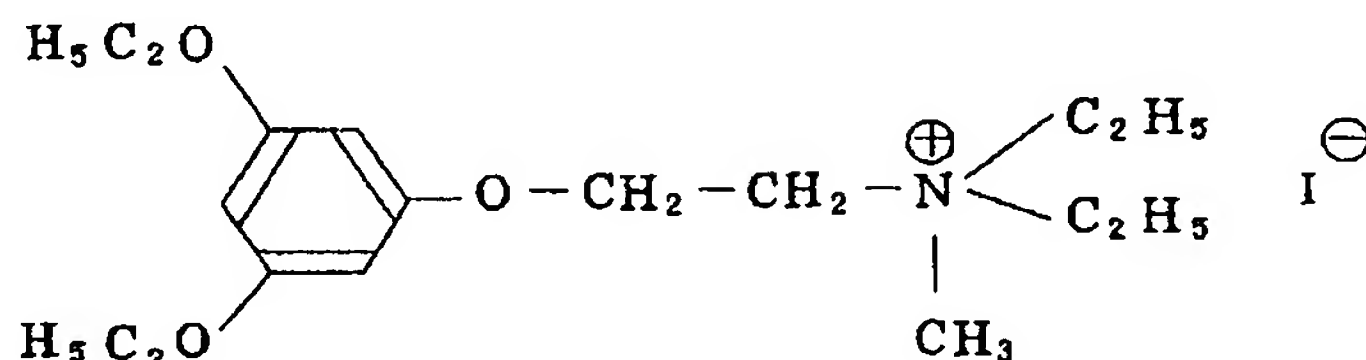
ナトリウム 2.3 g (0.1 g 原子) のエタノール 60 cc 溶液、3・5-ジエトキシフェノール 9.1 g (0.05 モル) のエタノール 25 cc 溶液、および 1-クロル-2-モルホリノーエタン塩酸塩 9.3 g (0.05 モル) のエタノール 15 cc 溶液 5 から出発し、沸騰イソプロパノール 50 cc から再結晶して融点 183~184℃ の白色結晶 1.2 g \*

6

\* (収率 72.4%) を得た。生成物は水に可溶、エタノールに微溶、炭化水素に不溶であつた。

## 実施例 5

1-(3'・5'-ジエトキシフェノキシ)-2-(N,N-ジエチルアミノ)-メタン メチオジド

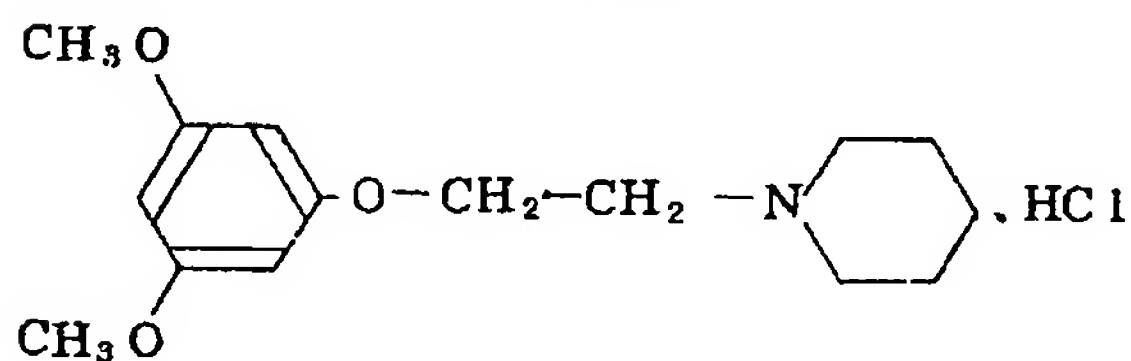


実施例 3 の塩酸塩 15.9 g (0.05 モル) から 15 cc ラスコ中へ入れた。次いでナトリウム 9.2 g (0.4 グラム原子) を徐々に添加した。全ナトリウムが消失した時、3・5-ジメチルフェノール 30.8 g (0.2 モル) の無水エタノール 100 cc 溶液を添加し、引続いて 1-クロル-2-ピペリジノーエタン塩酸塩 36.8 g (0.2 モル) を加えた。

混合物を 6 時間還流沸騰した。それを一夜放置し、塩化ナトリウムを濾別し、次いでアルコール性溶液を濃縮した。生成濃縮物をエーテル 300 cc に溶解し、水 200 cc で 2 回洗滌し、エーテル層を硫酸ソーダで乾燥し、次いで濾別した。6 N エーテル塩酸 50 cc を攪拌しながら徐々に添加し、混合物を氷中で冷却し、次いで放置して清澄化した。生成物を濾過、エーテル洗滌、さらに減圧下に乾燥した。

## 実施例 6

1-(3'・5'-ジメトキシフェノキシ)-2-ピペリジノーエタン塩酸塩

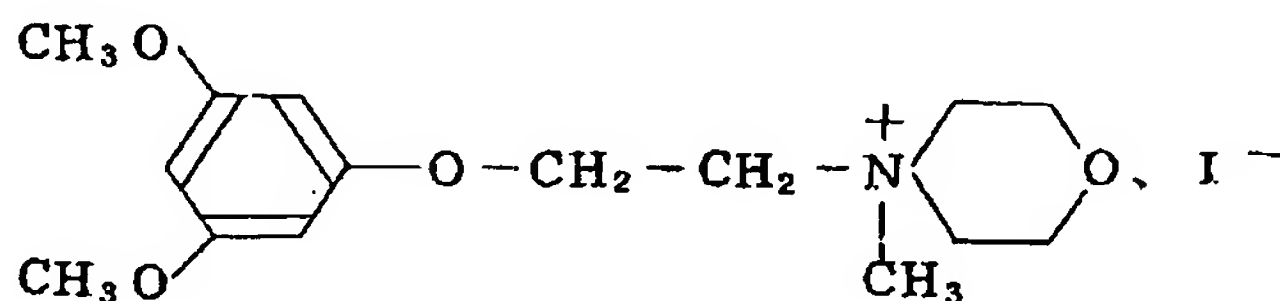


無水エタノール 200 cc を攪拌しながら冷却剤、攪拌具および温度計を具備した 500 cc 容 3 首フラスコ

混合物を 6 時間還流沸騰した。それを一夜放置し、塩化ナトリウムを濾別し、次いでアルコール性溶液を濃縮した。生成濃縮物をエーテル 300 cc に溶解し、水 200 cc で 2 回洗滌し、エーテル層を硫酸ソーダで乾燥し、次いで濾別した。6 N エーテル塩酸 50 cc を攪拌しながら徐々に添加し、混合物を氷中で冷却し、次いで放置して清澄化した。生成物を濾過、エーテル洗滌、さらに減圧下に乾燥した。カーボン黒を用いて沸騰イソプロパノール 250 cc から再結晶して、水に易溶性の白色結晶粉体 4.0 g を得た。収率は 66%、融点は 184℃ であつた。

## 実施例 7

1-(3'・5'-ジメトキシフェノキシ)-2-モルホリノーエタン メチオージド

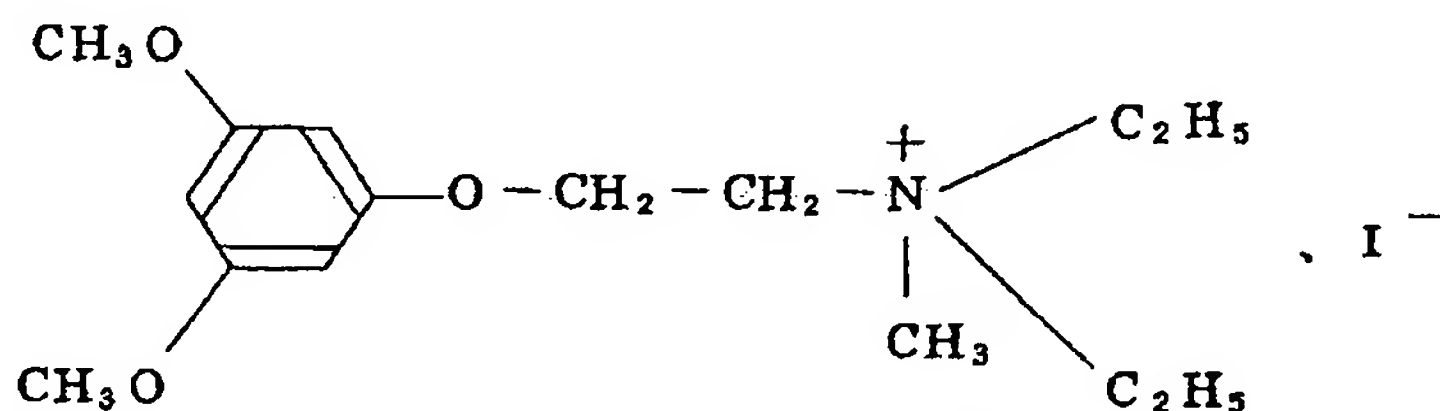


(A) 1-(3'・5'-ジメトキシフェノキシ)-2-モルホリノーエタン塩酸塩 15.2 g

7

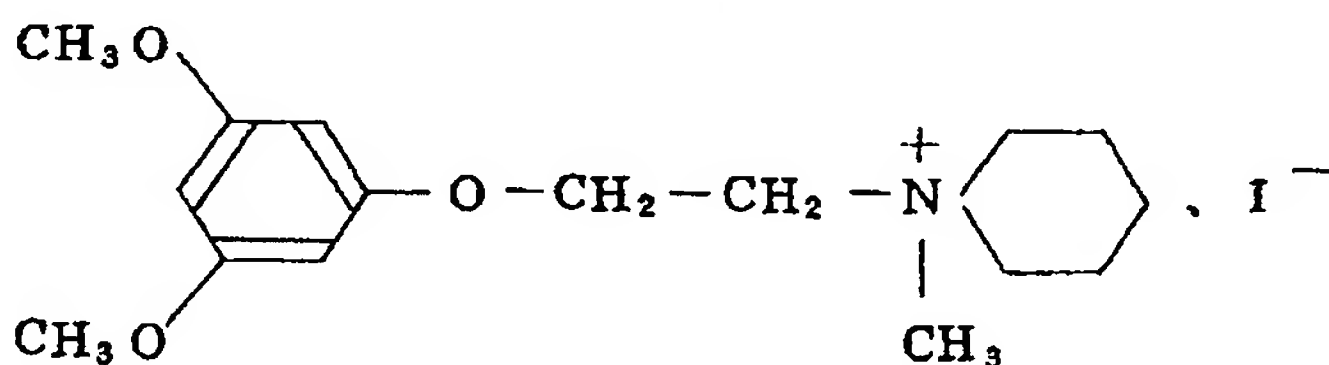
(0.05モル)の水60cc溶液を250cc容デ  
カンターフラスコに入れ、ついで結晶ソーダ  
10ccを徐々に添加し、さらにエーテル100  
ccで2回抽出した。エーテル溶液を硫酸ソーダ  
で乾燥し、減圧下に蒸発乾涸した。

(B) このように純粋分離せる塩基を無水エタノー  
ル30ccに溶解し、冷却剤および攪拌具を具え  
た250cc容球状フラスコへ入れた。沃化メチ  
ル14.2g(0.10モル)を滴下した。反応は  
自ら起り、約2時間攪拌する間にメチオジドの\*



(A) 1-(3'-5'-ジメトキシーフエノキシ)2  
-2(N・N-ジエチルアミノ)-エタン塩酸  
塩24.5g(0.084モル)の水80cc溶液を20  
250cc容デカンターフラスコに入れ、次いで  
結晶ソーダ10ccを徐々に加え、ついでエーテ  
ル100ccで2度抽出した。エーテル溶液を硫  
酸ソーダで乾燥し、減圧下に蒸発乾涸した。

(B) このように純粋分離せる塩基を無水エタノー  
ル30ccに溶解し、冷却剤および攪拌器を具え  
た250cc容球状フラスコ中へ入れた。沃化メ  
チル24g(0.168モル)を滴下した。反応



(A) 1-(3'-5'-ジメトキシーフエノキシ)-  
2-ピペリジノーエタン塩酸塩15.07g  
(0.05モル)の水60cc溶液を250cc容デ  
カンターフラスコに入れた。結晶ソーダ10cc  
を冷却状態で徐々に加え、エーテル100ccで  
2度抽出した。エーテル溶液を硫酸ソーダで乾  
燥し、減圧下に蒸発乾涸した。

(B) このように純粋分離した塩基を無水エタノー  
ル30ccに溶解し、冷却剤および攪拌器を具え

8

沈澱を生じた。次いでエーテル100ccを加え、  
混合物を約0℃に夜中放置して結晶化させた。  
生成物を濾化、エーテル洗滌、減圧乾燥した。  
白色結晶14.6gを得た。収率71.5%、融点  
188℃であつた。

#### 実施例 8

1-(3'-5'-ジメトキシーフエノキシ)-2  
-(N・N-ジエチルアミノ)-エタンメチオ  
ジド

は自動的に起り、温度が48℃に上昇した。

混合物は外部加熱することなく攪拌しながら  
3時間放置した。次いで無水エーテル100ml  
を注入してメチオジドを沈澱せしめた。次に濾  
過および洗滌を行つた。プロパノール160cc  
から再結晶して、水に2.5%可溶な白色結晶粉  
末26.5gを得た。収率は79.4%、融点は  
120℃であつた。

#### 実施例 9

1-(3'-5'-ジメトキシーフエノキシ)-2  
-ピペリジノーエタンメチオジド

た250cc容球状フラスコに入れた。沃化メチ  
ル14.2g(0.1モル)を滴下し、混合物を2  
時間加熱して微かに還流させた。次いで冷却し、  
エーテル100ccを添加した。メチオジドを沈  
澱させ、約0℃で一夜放置した。生成物を濾別  
し、エーテルで洗滌し、さらに真空乾燥した。  
プロパノール100ccから再結晶して微黄色の  
結晶粉末15.7gを得た。水に約2%可溶、融  
点は131℃収率は66.8%であつた。

上述の種々の化合物の性状を薬理試験した。それらの急性毒性試験の結果を第I表に掲げる。

第 I 表

生成物	致死量 $DL_{50}$ 二十日鼠に静脈内投与	二十日鼠観察結果
実施例1	$74 \pm 3 \text{ mg/kg}$	投与量 $40 \text{ mg/kg}$ I.M. において鎮静、体温異常降下、無痛覚作用なし、散瞳。 胃内投与では $DL_{50} = 260 \pm 64 \text{ mg/kg}$
実施例2	$190 \pm 5 \text{ mg/kg}$	投与量 $100 \text{ mg/kg}$ I.M. では鎮静、眼瞼下垂、散瞳、および、体温異常降下。 経口投与では $DL_{50} = 1190 \pm 99 \text{ mg/kg}$
実施例3	$54 \pm 5 \text{ mg/kg}$	投与量 $27 \text{ mg/kg}$ I.M. では微かに体温降下した他に特異症状なし。 ( $+0.3^\circ\text{C}$ ) 胃内投与では $DL_{50} = 700 \text{ mg/kg}$
実施例4	$175 \pm 13 \text{ mg/kg}$	投与量 $87 \text{ mg/kg}$ I.M. では鎮静、呼吸頻繁、微かに散瞳。 胃内投与では投与量 $1 \text{ g/kg}$ まで毒性なし。
実施例6	$50 \pm 3 \text{ mg/kg}$	投与量 $27 \text{ mg/kg}$ I.M. では微かに体温降下 ( $+0.9^\circ\text{C}$ ) した他は特異症状なし。)

鼠の十二指腸および単離せるモルモットの尿管についてそれらの器管を塩化バリウムおよびアセチルコリンを用いて処理した場合の収縮抑制を調べることによつて鎮痙作用の試験管実験を行つた。25 表に示す。  
また虫蠕動抑制および血圧降下作用を測定するこ

とによつてモルモット イレウスの生体内試験も行つた。麻酔鼠における胆汁分泌促進作用を実験的に解明した。それらの結果を要約して添附第II



11

12

第 II 表

各実施例の生成物	1	2	3	4	5
単離せる鼠の十二指腸について試験： BaCl <sub>2</sub> に対する収縮抑制	62% (36 μg/ml)	DE-50 (50 μg/ml)	DE-50 (25 μg/ml)	DE-50 (50 μg/ml)	DE-50 (25 μg/ml)
アセチルコリンに対する収縮抑制	91% (73 μg/ml)	DE-50 (50 μg/ml)	DE-50 (5 μg/ml)	DE-50 (50 μg/ml)	DE-50 (2 μg/ml)
単離せるモルモット尿管について試験： BaCl <sub>2</sub> に対する収縮抑制 (抑制投与量)	(740 μg/ml)	(76 μg/ml)	(50 μg/ml)	50%低減 (10 μg/ml) 90%低減 (50 μg/ml)	作用なし (5 μg/ml) 40%低減 (10 μg/ml) 抑制 (50 μg/ml)
正常位置にあるモルモットイレウスについて試験： 虫需動抑制投与量 (静脈内投与)	3 および 7.4 mg/kg (13~30分間)	20mg/kg	5 mg/kg (5 中の 3 試験)	15 mg/kg (4 中の 3 試験)	投与量 5 kg/kg では 虫需動指数は 87%減少
麻酔犬における血圧降下 (静脈内投与)	—	66%	40%	25~50%	
胆汁分泌指数 (麻酔鼠)					
(1) 十二指腸内投与	3	—		静脈内投与では微かに過催胆作用あり。	投与量 5 mg/kg I.V. では胆汁分泌量に変化なし。
(2) 回腸内投与	21	—			
(3) 静脈内投与	—	132			

第 II 表によれば、5つの生成物とも鎮痙剤であること、また、生成物2は強力な胆汁分泌物質であるが生成物4は弱い胆汁分泌作用を持つことが判る。

同様に、実施例1の生成物についても補完試験 30 によつて次のことが判明した。

1. 犬に 7.4 mg/kg 静脈内投与せる時その腸およびオツジ括約筋に対し明確な鎮痙作用を示す。
2. 犬に 7.5 および 15 mg/kg 静脈内投与せる時デヒドロ胆汁酸ソーダの過催胆作用を減退せし 35 めることがなく、逆にその作用を増大する。
3. 兎は本生成物の静脈注射に対し十分な忍容力を示す。
4. 二十日鼠に 40 mg/kg 筋肉内投与せる時注射後 15~20 分でその自発能動性が 63% に減 40 退し、20~25 分後に 80% に減退することから精神安定作用は明らかである。この効能はメプロバメートを 300 mg/kg 投与せる場合よりも迅速である。

5. 1-(3'-5'-ジメトキシーフエノキシ)-  
2-(N・N-ジエチルアミノ)-エタン塩酸塩は血管拡張作用を有する。麻酔犬における大腿動脈搏出量の増大率は動脈投与量 10mcg では +12%、100mcg では +56%、1mg では +91%、10mg では +344% であつた。

実施例2の生成物に関しては、鼠の亜急性毒性および中枢神経系統に及ぼす作用について補完テストを行つた。亜急性毒性を研究するため、10匹の鼠 (雄5匹、雌5匹) からなる4群を選び、各群は次のようなものであつた。

群 T (比較対照) ; 動物は強制給食によつて毎日生理血清 1 ml / 100g の投与を受けた。

群 A ; 動物は毎日食餌に混合して 300 mg/kg の投与を受けた。

群 B ; 動物は4日毎にそれぞれ増大する投与量を受けた。すなわち、150 mg/kg / 日、次に 300 mg/kg / 日、次いで 450 mg/kg / 日、最後に 700 mg/kg / 日である。

13

群C：動物は8日毎にそれぞれ増大する投与量を受けた。すなわち、300mg/kg/日、次いで600mg/kg/日である。

実施例2の生成物300mg/kg/日を食餌に混合して摂取した群Aの動物は何等特別な症状はなかつた。

群Bおよび群Cの動物、すなわち実施例2の生成物の増大する投与を受けた動物は、投与量300mg/kg/日で摂取から15～30分後に弛\*

14

\*緩が始まり、これは時には回転反射の喪失をもたらすような平衡喪失を生じた。さらに、微かな体温降下および末梢血管拡張が観察された。

投与量600mg/kgでは成長および食餌摂取量ともに低下した。

添附第Ⅲa表、第Ⅲb表、および第Ⅲc表に、実施例2の生成物がそれぞれ二十日鼠、鼠、および犬の中枢神経系統に及ぼす作用の試験結果を示す。

第 Ⅲ a 表

二十日鼠の中枢神経系統に及ぼす影響

試 験 項 目	投 与 量 (mg/kg)	投与形態	動物数	効 果
自 発 能 動 性	50	I. M.	6	-30% (15 to 25分)
	100	I. M.	6	-57%* (15 to 25分)
抱水クロラルによる 睡眠ポテンシャル	100	I. M.	9	+104%
ヘキサバルビタールによる 睡眠ポテンシャル	100	I. M.	9	+64%*
酢酸のI. P.注射	100	I. M.	10	零
ペンテトラゾールに関する鎮痙作用	300	I. M.	6	間代性痙攣：なし 強直性痙攣：微かに保護
	450	I. M.	6	間代性痙攣：なし 強直性痙攣：保護100%
	600	I. M.	6	催眠作用
ハフナー (Haffner) (尾部摘索)	100	I. M.	12	零
エディ (Eddy) (加熱板)	100	I. M.	12	零

P\*：統計的有意P&lt;0.02

15

16

## 第 III b 表

鼠の中樞神経系統に及ぼす作用

試 験 項 目	投 与 量 (mg/kg)	投与形態	動物数	効 果
強 梗 作 用	1 5 0	I. V.	9	強梗作用は認められないが回転反射を喪失
	6 0 0	I. M.	3	零
	7 5 0	I. M.	3	弛緩、非常梗症
	9 0 0	I. M.	3	催眠作用(30分間以上)
抗アボモルフィン作用	6 0 0	I. M.	3	零(1時間30分)
抗アンフェタミン作用	3 0 0	I. M.	4	100%保護
抗アドレナリン作用 (PA麻酔鼠)	2 0 0	I. M.	4	零
	4 0 0	I. M.	4	20%減少

## 第 III c 表

犬の中樞神経系統に及ぼす作用

試 験 項 目	投 与 量 (mg/kg)	投与形態	動物数	効 果
抗アボモルフィン作用	5 0	I. M.	2	嘔吐数50%低減 微かに遅れて出現

1-(3'-5'-ジエトキシーフエノキシ)-2-  
-(N・N-ジエチルアミノ)-エタン塩酸塩  
(実施例3の生成物)はパバペリンに比べて末梢  
血管拡張作用が劣る。また、麻酔犬および覚醒兎  
の呼吸巾を増大した。

1-(3'-5'-ジエトキシーフエノキシ)-2-  
-モルホリノ-エタン塩酸塩(実施例4の生成物)  
はパバペリンに近いが微かに小さい血管拡張作用  
を示した。

実施例5のメチオジドは抗ヒスタミン剤である。  
0.8 mg/kg静脈内投与せる時、犬の場合ヒスタミ  
ンの気管支狭窄作用を40分間に47%だけ低減  
した。

犬において実施例6の塩酸塩を5.4 mg/kg静脈  
内投与せる時、2動物に対してはヒスタミンに起  
因する気管支痙れんを15分間抑制し、1動物に  
対しては気管支痙れんを80%低減した。実施例  
6の生成物は5 mg/kgの静脈内投与では麻酔鼠の  
胆汁分泌量に変化を与えなかつた(9動物)。そ  
の血管拡張作用が麻酔犬の大腿動脈循環に及ぼす  
影響を研究した。第IV a 表は実施例6の生成物を  
動脈内注射した結果をパバペリンを同様に注射し  
た結果と比較して示し、また第IV b 表は1-(3'-  
5'-ジメトキシーフエノキシ)-2-ピペリジノ  
-エタン塩酸塩を静脈内投与した結果を示す。



17

18

第 IV a 表

動脈圧	大腿搏出量 ml/分	投 与 量	大腿搏出 量増大率 %	大腿抵抗減少率 % (持続時間)	パパベリン 投 与 量	大腿搏出量 増大率 %	大腿抵抗減少率 % (持続時間)
0	13	10 meg	15	13 (1')	1 meg	6	- 5 (30')
0	13	100 meg	38	27 (1')	10 meg	29	- 22 (1')
0	14	1 mg	78	43 (1'30')	100 meg	35	- 26 (1')
0	13	10 mg	200	66 (2')	1 mg	200	- 66 (1')

第 IV b 表

投与量	投与形態	動脈圧の減少 (持続時間)	大腿搏出量 ml/分	大腿搏出量の変動	大腿抵抗	作用持続時間
5	注射 2'	- 15 (2')	39	+ 38	- 37	2分
5	注射 2'	0	35	+ 43	- 30	30分
5	注射 1'30	- 45 (1')	22	- 32次いで + 105	- 55	4分
5、4	注射 36'	0	68	0	0	-

実施例6の生成物は局所注射または迅速な静脈注射では末梢血管拡張作用を示したが、二十日鼠に対し致死量DL-50 I.V.の1/10に相当する投与量でゆつくり灌流した場合には、その濃度では最早血管拡張は認められなかつた。また迅速な注射をした場合は血管拡張と同時に血圧降下が確認された。

臨床試験において、静脈内投与された実施例1の生成物は大腸炎の症例で活性的鎮痙作用を示すことが判つた。そして、人体の治療には活性成分5、10、もしくは20mgまたは等浸透圧食塩水5mlを含むアンプルの使用が好都合である。

また実施例2の生成物に関する臨床試験は腸痛および肝臓痛に満足すべき結果を示した。さらに10人の患者は実施例2の生成物50mgのアンプルを静脈注射した後胃の放射線検査を行うのが有利であることが判つた。全てのトランシットが同一患者について前以て実施されたトランシットと比較された。本生成物の活性はわずか注射後12~15分で現れた。

胃に関する限りでは毒性および可収縮性が保持された。十二指腸は非常に急速な第一の通過が認

められた。ただ例外的に一つの観察では10分間の待機が必要であつた。十二指腸の可収縮性の保持も良好であつた。十二指腸球は十分収縮し、十二指腸通路は集合した。

人体における本生成物に対する優れた耐容性は上述の増大する初期投与量を容認した。本生成物は腸痙縮の治療に有効成分投与量100~200mgのカシユーまたは香錠として日に4~6度の割合で利用される。精神安定剤としては等浸透圧溶液2ml当り50mg~100mgのアンプルの形態で静脈内投与される。

人体において、本生成物は肝臓痛の治療に次の如き組成のアンプルとして静脈内投与した時有効であつた。

実施例3の生成物 6mg

等浸透圧NaCl溶液(9g/l)q.s.p. 5ml

アンプルは1日当り3~6の割合で投与された。

1-(3'-5'-ジエトキシフェノキシ)-2-モルホリノーエタン塩酸塩は小腸結腸炎および腸痙縮の治療に等浸透圧溶液2ml当り有効成分8~20mgを含む注射アンプルの形態で、また有効

19

成分 50mg を含む錠剤または香錠の形態で、アンブル、錠剤または香錠ともに 1 日当り 3～6 の割合で使用して有効であつた。

次に、ベルギー特許第 640617 号明細書に開示される化合物と上記実施例の化合物との比較試験を行つた。

#### 実験 (i)

上記実施例に記載する化合物が上記ベルギー特許に開示されるイミブタミン状抗うつ活性を示すか否か検討した。イミブタミン状抗うつ活性は、上記ベルギー特許明細書 2 頁 9-12 行に記載される手法に従つてレセルピンによつて生じる下垂を防止する能力を測定することにより評価した。

本願発明の実施例 1～4 および 6 に記載する化合物について検討した結果、いずれもレセルピン下垂を防止しなかつた。従つて、これらの化合物はイミブタミン状抗うつ活性をもたない。

しかしながら、これらの化合物はいずれも別種の精神安定活性を示した。

#### 実験 (ii)

本願発明の実施例 1～4 および 6 に記載する化合物、および上記ベルギー特許に記載される次の化合物 A および B について末梢血管拡張活性を検討した。

化合物 A……上記ベルギー特許の実施例 2 の手法に従つて調製した N・N-ジメチル-2-(2,6-ジクロロフェノキシ)プロピルアミン。

化合物 B……上記ベルギー特許の実施例 14 の手法に従つて調製した N・N-ジメチル-2-(2,6-ジメトキシフェノキシ)エチルアミン。

各化合物は、麻酔した犬に動脈注射し、大腿搏出量の変化率および大腿抵抗の変化率を測定した。測定結果は次掲第 V 表のとおりである。なお、各化合物とも塩酸塩として用い、また上記変化率は投与前の供試動物を基準としこれに対する百分率で表示した。

20

第 V 表

化合物	投与量	大腿搏出量の変化率 (%)	大腿抵抗の変化率 % (持続時間)
パバペリン	1mcg	6	-5(0.5分)
	10mcg	29	-22(1分)
	100mcg	35	-26(1分)
	1mg	200	-66(1分)
本発明 実施例 1	10mcg	12	-8(1分)
	100mcg	56	-20(1分)
	1mg	91	-32(1.5分)
	10mg	344	-65(2分)
本発明 実施例 2	10mcg	13	-6(1分)
	100mcg	30	-22(1分)
	1mg	50	-29(1分)
	10mg	210	-60(2分)
本発明 実施例 3	10mcg	10	-10(1分)
	100mcg	32	-20(1分)
	1mg	80	-40(1.5分)
	10mg	290	-65(2分)
本発明 実施例 4	10mcg	16	-11(1分)
	100mcg	46	-25(1分)
	1mg	87	-42(1分)
	10mg	350	-60(1.5分)
本発明 実施例 6	10mcg	15	-13(1分)
	100mcg	38	-27(1分)
	1mg	78	-43(1.5分)
	10mg	200	-66(2分)
ベルギー 特許 実施例 2	10mcg	0	-
	100mcg	-1	-
	1mg	1	-
	10mg	6	-6(0.5分)
ベルギー 特許 実施例 14	10mcg	0	-
	100mcg	1	-
	1mg	-2	-
	10mg	10	-8(0.5分)

#### 実験 (iii)

21

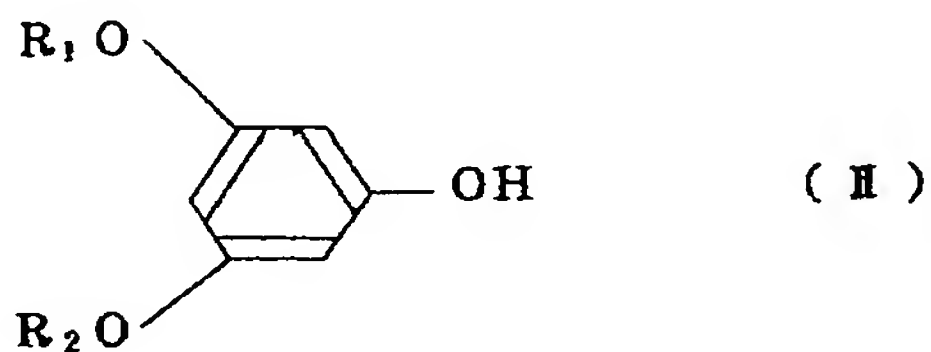
実施例 5、7、8 および 9 に記載せるヨウ化アルキル第四アンモニウム塩について実験(II)の場合と同様に末梢血管拡張活性を検討した。結果を第Ⅶ表に示す。

第 Ⅶ 表

化合物	投 与 量	大腿博出量の変化率 (%)	大腿抵抗の変化率 % (持続時間)
本発明 実施例 5	100mcg	31	-20/(1分)
本発明 実施例 7	100mcg	29	-21/(1分)
本発明 実施例 8	100mcg	40	-21/(1分)
本発明 実施例 9	100mcg	33	-24/(1分)

## ⑤特許請求の範囲

1 一般式(Ⅱ)で表わされるフェノール化合物を



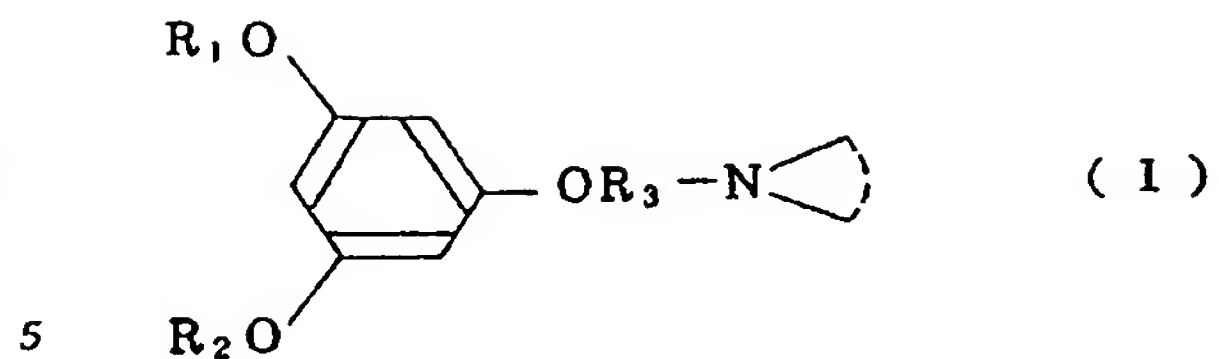
(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同一または異なる炭素数3以下の低級アルキル基を表わす。)

一般式(Ⅲ)で表わされる塩素化アルキルアミン



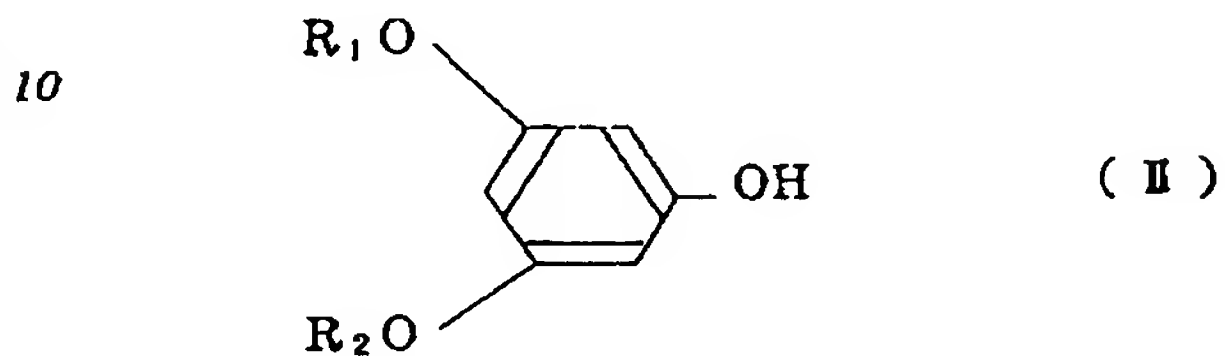
(式中R<sub>3</sub>は直鎖または分岐アルキレン基、Nは脂肪族およびN-複素環式アミノ基〔該複素環式アミノ基は第2の異原子を含んでもよい。〕からなる群から選ばれたアミノ基を表わす。)の塩酸塩とアルコール中でナトリウムの存在下に縮合することを特徴とする式(Ⅰ)で表わされるフロログルシノール誘導体

22



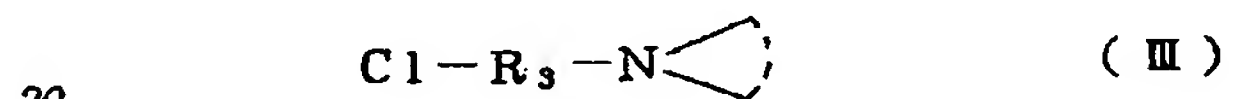
の塩酸塩の調製方法。

2 式(Ⅱ)で表わされるフェノール化合物を

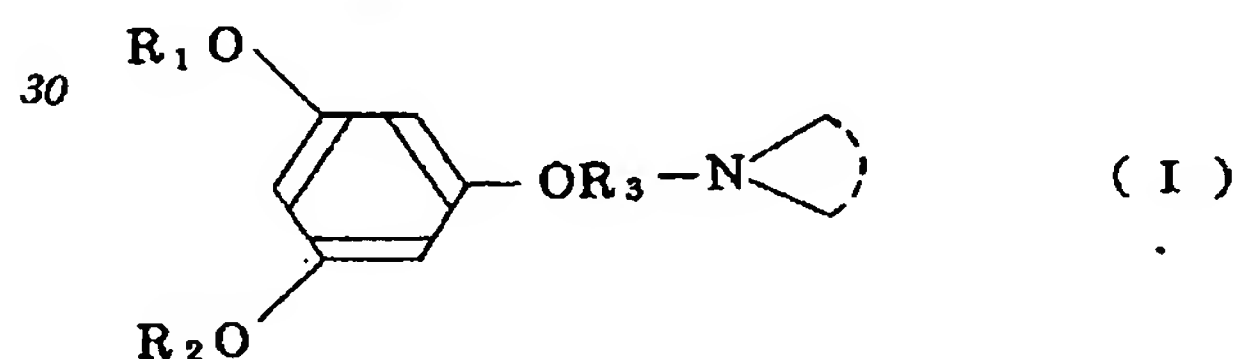


(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同一または異なる炭素数3以下の低級アルキル基を表わす。)

式(Ⅲ)で表わされる塩素化アルキルアミン



(式中R<sub>3</sub>は直鎖または分岐アルキレン基、Nは脂肪族およびN-複素環式アミノ基〔該複素環式アミノ基は第2の異原子を含んでもよい。〕からなる群から選ばれたアミノ基を表わす。)の塩酸塩とアルコール中でナトリウムの存在下に縮合して式(Ⅰ)で表わされるフロログルシノール誘導体



の塩酸塩を調製し、

該塩酸塩を式(Ⅰ)で表わされる遊離塩基に変え、次いで

該遊離塩基にヨウ化アルキルを作用させて第四アンモニウム塩とすることを特徴とする式(Ⅰ)で表わされるフロログルシノール誘導体の第四アンモニウム塩の調製方法。

## ⑥引用文献

特 許 3 7 - 4 7 7 5

ベルギー国特許 6 4 0 6 1 7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**